

## 脓毒症引发的微循环障碍及中西药的改善作用

原庆<sup>1a</sup>, 张淑文<sup>1b</sup>, 罗国燕<sup>2</sup>

(1. 北京友谊医院① 危重病医学科, ② 感染科, 北京 100050;

2. 云南省大姚县人民医院急诊科, 云南 675400)

【关键词】 脓毒症; 微循环; 中西医结合疗法

中图分类号: R242 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)05-0313-03

严重脓毒症是指脓毒症伴低血压或低灌注和至少一种器官功能障碍<sup>[1]</sup>。目前临床上对严重脓毒症的治疗措施包括: 抗生素早期应用; 充分的液体容量复苏; 血管活性药物应用; 恰当的输血; 皮质激素应用; 血糖控制等一系列综合方案<sup>[2]</sup>。尽管如此, 严重脓毒症的病死率仍然较高, 部分原因在于治疗过程中只强调全身的氧代谢及血流动力学的恢复, 而忽略了对微循环的复苏。事实上在脓毒症病理生理学过程中, 不同时期、不同器官血流灌注程度不一, 会出现区域性血流分布不均匀现象<sup>[3]</sup>。Ince<sup>[4]</sup>研究表明, 即使全身性的氧供恢复正常, 局部组织细胞仍然存在缺氧及氧摄取障碍, 如果这种情况持续不缓解, 将会造成线粒体的损伤, 发生微循环及线粒体窘迫综合征(microcirculatory and mitochondrial distress syndrome, MMDs)。因此, 脓毒症的发病机制及环节非常复杂, 微循环障碍是脓毒症时的重要病理生理基础, 改善微循环的治疗必将对脓毒症的预后具有重要影响。

### 1 微循环和微循环障碍

微循环直接参与组织、细胞的物质、能量、信息传递的血液、淋巴液、组织液流动<sup>[5]</sup>。微循环既是血液循环的重要通路, 又是器官、组织、细胞物质、能量、信息传递的场所, 其基本功能是保证血液、淋巴液、组织液在流动的同时把物质、能量及时传递到各个组织和器官, 并将组织细胞的代谢产物带走。正常状态下, 微血管管径均匀, 血流以线流为主, 无红细胞的聚集以及白细胞、血小板的滚动与黏附, 血管壁平滑、完整, 无血浆、白细胞的渗出及出血<sup>[6]</sup>。

作者简介: 原庆(1978-), 男(汉族), 山西省人, 医学博士, 主治医师, 主要从事脓毒症微循环研究。

微循环是人体新陈代谢的场所, 是人体的内环境, 是生命的最基本保证。人体的任何器官、任何部位必须要有一个正常、健康的微循环, 否则相应器官就会出现病变, 随之出现相应的症状。

微循环障碍是一个复杂连续的过程, 包括黏附分子暴露、内皮细胞和白细胞活化、白细胞-内皮细胞相互作用、血管基底膜损伤、血管通透性增强、血浆渗出、过氧化物动态产生、血管外肥大细胞脱颗粒、释放组胺和 5-羟色胺活性物质、血流速降低, 甚至出现血栓、出血、局部血流停止等。寒冷刺激、应激、外伤、感染、缺血/再灌注等都可通过不同的始动环节, 引发微循环障碍<sup>[7-9]</sup>。

### 2 脓毒症与微循环障碍

脓毒症、脓毒性休克和器官衰竭的病理生理改变是以微循环障碍为主的全身炎症反应, 其特征为内皮细胞激活, 由抗凝状态变为高凝状态, 同时大量白细胞和血小板黏附。组织损伤不仅减少交换血管的血流灌注, 同时使活化的白细胞和内皮细胞释放大量有害的炎症介质。这些介质同细菌毒素一样均可引发炎症“瀑布”反应, 对机体造成进一步打击。事实上 Lam 等<sup>[10]</sup>于 1994 年最早在脓毒症动物模型身上观察到微血管灌注出现障碍, 而 De Backer 等<sup>[11]</sup>应用直角偏振光谱成像技术分别对存活及死亡脓毒症患者的舌下黏膜微血管进行研究后, 揭示 3 点重要发现: ①死亡患者毛细血管充盈不足, 而存活者毛细血管在第一个 24 h 内恢复充盈; ②死亡与存活患者全身的血流动力学、氧代谢参数及治疗药物的类型及剂量不存在明显差异; ③毛细血管充盈的状态与其他指标(包括血乳酸水平)相比是预测患者是否存活最敏感及最特异的指标。因此, 目前已经有学者认为脓毒症是包括微循环在内

的不可控制的全身炎症反应<sup>[12-13]</sup>, 其实质是一种微循环疾病<sup>[3]</sup>。多项研究结果表明, 微循环的灌注障碍可导致器官功能衰竭并增加患者的死亡风险<sup>[14-17]</sup>, 因此微循环障碍与脓毒症患者的病死率有密切关系, 打开微循环, 让微循环得到复苏才是脓毒症复苏的最终目标<sup>[18]</sup>。

实验研究利用脂多糖(LPS)可复制出脓毒症和脓毒性休克的微循环障碍模型。LPS 诱导的白细胞沿静脉壁游走、与内皮黏附、过氧化物的产生以及血管外周肥大细胞脱颗粒等是 LPS 引起组织损伤和多器官功能衰竭的重要环节之一<sup>[19-20]</sup>。LPS 可诱导粒细胞黏附分子 CD11b/CD18 的表达增强, 其与配体血管内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的结合, 在白细胞与内皮细胞黏附以及游出过程中起着决定性的作用<sup>[21]</sup>。白细胞-内皮细胞相互作用产生的过氧化物和释放的炎症介质可以损伤血管内皮和血管基底膜, 导致血浆白蛋白的漏出<sup>[22]</sup>。LPS 与肥大细胞 Toll 样受体 4(TLR4)受体结合, 或过氧化物的刺激均可引起血管外肥大细胞脱颗粒<sup>[23]</sup>, 所释放的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、组胺等炎症介质和血管活性物质<sup>[23]</sup>从血管外攻击血管<sup>[24-25]</sup>, 诱导白细胞和内皮细胞表面黏附分子的表达, 加重白细胞与血管内皮的黏附和血浆白蛋白的漏出<sup>[26]</sup>。因此, 清除黏附于血管壁的白细胞, 抑制过氧化物产生、肥大细胞脱颗粒和炎症介质释放是改善脓毒症微循环障碍, 进而改善多器官功能衰竭的重要环节。

### 3 微循环的观察方法

微循环的观察方法有离体标本及活体观察两大类。离体方法主要是微血管灌注、铸型、组织切片染色等。经灌注、铸型后的标本能很好地显示微血管的三维构形, 并可测量微血管长、宽、面积, 缺点

是只能用于死亡或术后离体脏器微血管的观察,不能反映生理状态下的情况。组织切片能精确观察微血管内皮细胞及其超微结构,但不能显示微血管的立体分布、构形。活体观察是在各种显微镜下直接观察微血管的形态、舒缩运动、血流速度、红细胞及白细胞的流动、渗出过程等。目前在观察方法和技术上还有一些缺陷,如不能直接观察或显示组织液在组织间隙中的流动,也不能观察淋巴管中淋巴液的流动。一些观察方法仍然是有创的,如需要在动物皮肤上安装观察窗以暴露皮下的血管网等。近几年来新出现的激光多普勒成像技术、激光扫描共聚焦显微镜技术、正焦偏振光谱成像技术等,使皮肤微循环活体无损观察成为现实<sup>[10-13]</sup>。

4 脓毒症微循环障碍的西医治疗

如前所述,脓毒症微循环障碍包括黏附分子暴露、内皮细胞和白细胞活化,白细胞-内皮细胞相互作用,血管基底膜损伤,血管通透性增强、血浆渗出,过氧化物动态产生,血管外肥大细胞脱颗粒,释放组胺和 5-羟色胺活性物质等一系列复杂环节。由于血管内皮屏障破坏,导致弥漫性毛细血管渗漏,血浆蛋白渗透到组织间隙,继发明显的液体丢失,造成有效血容量缺失,从而出现低蛋白血症、低血容量休克、急性肾缺血等临床表现。有效的容量替代治疗可以提高静脉回流量、心排血量和组织灌注,防止组织损伤和器官功能障碍。

目前研究较多的是,羟乙基淀粉能改善毛细血管的渗漏,与乳酸林格液比较,能够更好地维持血容量,改善感染性休克患者血流动力学状态和机体氧供<sup>[27]</sup>。一些药物也可以通过抑制白细胞与内皮细胞相互作用而改善微循环,如 N-乙酰半胱氨酸(NAC)<sup>[28]</sup>、C1 酯酶抑制剂(C1-INH)<sup>[29]</sup>和重组人类活化蛋白 C(rhAPC)<sup>[30]</sup>。但是这些方法的共同特点是作用部位明确,作用位点单一,仅仅解决了微循环障碍的一两个环节,不能从总体上改善微循环障碍。因此在临床治疗上,需要对微循环障碍产生综合作用的药物。

5 脓毒症微循环障碍的中医治疗

祖国医学将微循环障碍称为血瘀,由于感染,内毒素直接损伤血管内皮,或高热消耗津液,血液黏稠,而致瘀血者,称为血热血瘀。根据以上的认识,中医针

对微循环障碍不是采取作用于一个环节的药物,而是针对不同的发病原因分别采用补气行血、行气活血、凉血活血、温经活血、活血祛瘀等不同的方法,用含有多种成分的中药和复方药物进行综合治疗。这种复杂的治疗思路和复杂的治疗方法在理论上满足了微循环障碍多因素、多靶点治疗的需要,在实验研究中的确取得了良好效果<sup>[31-33]</sup>。

目前关于丹参及三七对脓毒症引发微循环障碍的改善作用在动物实验中已得到证实。丹参为唇形科植物丹参的干燥根及根茎,有活血祛瘀、凉血消肿、养血安神等功效,古人有“丹参一味,功同四物”之说<sup>[34]</sup>。沙建平等<sup>[35]</sup>研究发现,丹参具有抑制血液凝固、促进纤溶、降低血黏度,以及抑制血小板和中性粒细胞黏附、聚集及氧自由基的释放,改善微循环的作用。Guo 等<sup>[36]</sup>对丹参进行研究,发现丹参有效成分能够通过减少白细胞与血管内皮的黏附,过氧化物的产生,降低黏附分子的表达等环节,对 LPS 引发的大鼠肠系膜微循环障碍起改善作用。三七为五加科植物三七的干燥根,具有散瘀止血、消肿定痛的功效<sup>[37]</sup>。有学者对三七进行研究,发现三七的有效成分能够减少白细胞与血管内皮的黏附及过氧化物的产生外,还可以减少肥大细胞脱颗粒及降低促炎因子白细胞介素-6(IL-6)和 TNF-α 的水平,并且这种对微循环的改善作用呈剂量依赖关系<sup>[38]</sup>。由此可见,中药对微循环障碍的改善,并不是针对其中的某一个环节,而是从多环节、多角度进行干预治疗,因此对微循环障碍的各个阶段均有一定的治疗及改善作用。

黄芪是临床应用广泛的中药,始载于《神农本草经》,主要功效为补气固表、利尿脱毒、排脓、敛疮生肌,受到历代著名医药专家的重视,临床应用极为广泛<sup>[38]</sup>。Shon 等<sup>[39-40]</sup>研究表明,黄芪提取物可以有效抑制 LPS 引发人类羊膜细胞产生 IL-6、前列腺素(PGE<sub>2</sub>)及白细胞三烯 4(LTC<sub>4</sub>),具有较好的抗炎作用;此外还有清除自由基,抑制 P-选择素表达的作用;其对微循环的作用还有待于进一步观察。

综上所述,脓毒症的高病死率及高额医疗支出已让医务工作者感到非常棘手,而西医在脓毒症的治疗方面虽已取得一些成果但仍存在一定的局限性。

挖掘祖国医学的宝库,定会为临床治疗微循环障碍提供新的治疗思路。

参考文献

- [1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM /ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference [J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256.
- [2] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.
- [3] Ince C. Microcirculation in distress; a new resuscitation end point [J]? Crit Care Med, 2004, 32(9): 1963-1964.
- [4] Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis [J]. Crit Care, 2005, 9(Suppl 4): S13-19.
- [5] 田牛. 微循环概念的探讨 [J]. 微循环学杂志, 1994, 4(1): 4-6.
- [6] 刘育英. 微循环图谱 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2005: 14-51.
- [7] Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome [J]. Clin Exp Immunol, 2004, 136(1): 95-103.
- [8] 柯庆宏, 郑树森, 梁廷波, 等. 高渗盐水对缺血/再灌注损伤肝脏血红素加氧酶-1 表达的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(1): 5-8.
- [9] 马雪柏, 毛春林, 张敏. 微循环障碍与肝阴虚证相互关系的研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(1): 47-49.
- [10] Lam C, Tymi K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis [J]. J Clin Invest, 1994, 94(5): 2077-2083.
- [11] De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(1): 98-104.
- [12] El-Nawawy A, Ebrahim GJ. Strategies for the treatment of sepsis [J]. J Trop Pediatr, 2006, 52(3): 153-154.
- [13] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138-150.
- [14] Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation [J]. Lancet, 2002, 360(9343): 1395-1396.
- [15] Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, et al. Red blood cell rheology in sepsis [J]. Intensive Care Med,

2003,29(7):1052-1061.

[16] Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis—hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide [J]. *Crit Care*, 2003, 7(5):359-373.

[17] Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2005, 9(Suppl 4):S9-12.

[18] Bateman RM, Walley KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis [J]. *Crit Care*, 2005, 9(Suppl 4):S27-32.

[19] Ikeda T, Funaba M. Altered function of murine mast cells in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan [J]. *Immunol Lett*, 2003, 88(1):21-26.

[20] Wu X, Yoshida A, Sasano T, et al. Histamine production via mast cell-independent induction of histidine decarboxylase in response to lipopolysaccharide and interleukin-1 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(4):513-520.

[21] Gau RJ, Yang HL, Chow SN, et al. Humic acid suppresses the LPS-induced expression of cell-surface adhesion proteins through the inhibition of NF- $\kappa$ B activation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 166(1):59-67.

[22] Han JY, Horie Y, Miura S, et al. Compound Danshen injection improves endotoxin-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(26):3581-3591.

[23] Leskinen MJ, Heikkilä HM, Speer MY, et al. Mast cell chymase induces smooth muscle cell apoptosis by disrupting NF- $\kappa$ B-mediated survival signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(8):1289-1298.

[24] Varadarajalou S, Féger F, Thieblemont N, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 differentially activate human mast cells [J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(4):899-906.

[25] 李春盛. 关于脓毒症的几个问题 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(6):323-328.

[26] Ikeda T, Funaba M. Altered function of murine mast cells in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan [J]. *Immunol Lett*, 2003, 88(1):21-26.

[27] Marx G, Pedder S, Smith L, et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 kd), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation [J]. *Shock*, 2004, 21(4):336-341.

[28] Schmidt W, Walther A, Gebhard MM, et al. Influence of N-acetylcysteine treatment on endotoxin-induced microcirculatory disturbances [J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24(9):967-972.

[29] Lehmann C, Birnbaum J, Lührs C, et al. Effects of C1 esterase inhibitor administration on intestinal functional capillary density, leukocyte adherence and mesenteric plasma extravasation during experimental endotoxemia [J]. *Intensive Care Med*, 2004, 30(2):309-314.

[30] Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, et al. Activated protein C improves the visceral microcirculation by attenuating the leukocyte-endothelial interaction in a rat lipopolysaccharide model [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33(2):368-372.

[31] Sun BL, Xia ZL, Hu DM, et al. Expression of the receptor of VEGF and the influence of extract of Ginkgo biloba after cisternal injection of autologous arterial hemolysate in rats [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 34(1-2):117-124.

[32] Wang F, Liu YY, Liu LY, et al. Inhibition effect of cardiotoxic pills on venous thrombosis induced in rat mesentery by photochemical reaction [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 34(1-2):131-138.

[33] Sun K, Wang CS, Guo J, et al. Effect of Panax notoginseng saponins on LPS-induced adhesion of leukocytes in rat mesenteric venules [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 34(1-2):103-108.

[34] 杨莉, 蔡卫民. 复方丹参滴丸的药理与临床研究 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2005, 5(4):254.

[35] 沙建平, 祝彼得, 徐艳, 等. 丹参对兔急性胰腺炎早期中性粒细胞与内皮细胞黏附抑制作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2003, 10(5):279-281.

[36] Guo J, Sun K, Wang CS, et al. Protective effects of dihydroxyphenyl lactic acid and salvianolic acid B on LPS-induced mesenteric microcirculatory disturbance in rats [J]. *Shock*, 2008, 29(2):205-211.

[37] 李家实. *中药鉴定学* [M]. 上海:上海科学技术出版社, 1998:132.

[38] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典(一部)* [M]. 北京:化学工业出版社, 2000:249-250.

[39] Shon YH, Kim JH, Nam KS. Effect of Astragali radix extract on lipopolysaccharide-induced inflammation in human amnion [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(1):77-80.

[40] Shon YH, Nam KS. Protective effect of Astragali radix extract on interleukin 1beta-induced inflammation in human amnion [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(9):1016-20.

(收稿日期:2008-01-14  
修回日期:2008-06-23)  
(本文编辑:李银平)

• 消息 •

2008 年全国内科学新进展高级研修班将举办

2008 年全国内科学新进展高级研修班由中华医学会主办, 拟于 2008 年 11 月 19—25 日在京举办, 培训费 980 元, 食宿统一安排, 费用自理。学习期满授予学员国家级 I 类继续教育学分 10 分 [项目编号:2008-03-10-117(国)]。

内容:代谢综合征, 短暂性脑缺血发作, 肺动脉血栓栓塞症, 风湿性疾病, 高血压, 呼吸衰竭, 急性冠脉综合征, 缺血性脑卒中, 抗感染药物, 抗栓和溶栓, 选用调脂药, 糖尿病急性并发症, 糖尿病口服降糖药、胰岛素治疗, 心房颤动, 心律失常, 心血管病常用药物, 晕厥, 甲状腺功能亢进, 头痛等。

主讲人:刘又宁教授、杨跃进教授、王鲁宁教授、严晓伟教授、刘国仗教授等。

报名办法:请将详细的通讯地址填写清楚后寄到:北京市东城区东四西大街 42 号, 中华医学会网络信息部, 丛凤娟、包文婕收, 邮编:100710, 信封请注明:“内科班”。电话:010-85158694(8:30-17:00), 手机:13811356867, 传真:010-85158693, Email:congjf@cma.org.cn 或 cmawlb@163.com。可电话报名索取正式通知。

(中华医学会信息网络部)